

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 400 686

A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90113147.4

(51) Int. Cl. 5: C07D 473/32, A61K 31/52

(22) Anmeldetag: 13.09.86

(30) Priorität: 24.09.85 DE 3533983
02.05.86 DE 3614902
09.08.86 DE 3627024

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
05.12.90 Patentblatt 90/49

(60) Veröffentlichungsnummer der früheren
Anmeldung nach Art. 76 EPÜ: 0 217 207

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

(72) Erfinder: Winkelmann,Erhardt,Dr.
Brunhildenweg 5
D-6233 Kelkheim(Taunus)(DE)
Erfinder: Rolly,Heinrich,Dr.
Am Tulpengarten 18
D-6233 Kelkheim(Taunus)(DE)
Erfinder: Winkler,Irvin,Dr.
In den Eichen 40
D-6237 Liederbach(DE)

(54) 2-Amino-9-[1,3-bis-(isopropoxy)-propyl-2-oxymethyl]-purin, seine Verwendung und diese
Verbindung enthaltende Arzneimittel.

(57) 2-Amino-9-[1,3-bis(isopropoxy)-propyl-2-oxymethyl]-purin eignet sich zur Bekämpfung von Erkrankungen, die
durch Viren verursacht werden.

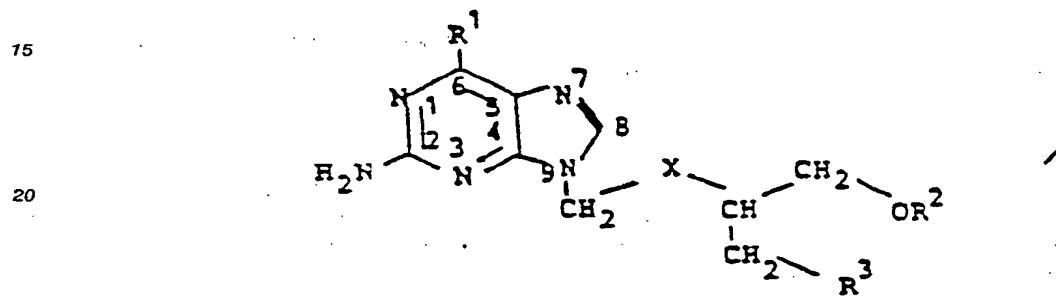
EP 0 400 686 A1

2-Amino-9-[1,3-bis-(isopropoxy)-propyl-2-oxymethyl]-purin, seine Verwendung und diese Verbindung enthaltende Arzneimittel

Es sind Arzneimittel bekannt, die 2-Amino-6-hydroxy-9-(2-hydroxyäthoxymethyl)purin (Acyclovir - vgl. Figur 1, Formel ACV in der tautomeren Oxoschreibweise) als Wirkstoff enthalten. Diese stellen gute Antiherpes-Mittel dar (vgl. EP-OS 72 027).

Später sind Arzneimittel gegen virale Infektionen entwickelt worden, die sich von denen der Formel 5 ACV dadurch unterscheiden, daß sie in Nachbarstellung zu der Äthergruppe im Hydroxyäthylrest noch zusätzlich eine Hydroxymethylgruppe enthalten, die also ein Glycerinderivat darstellen, wobei der Sauerstoff in 6-Stellung auch zusätzlich durch Schwefel ersetzt sein kann. (vgl. J. Med. Chem. 28,358 (1985)). Derartige Verbindungen sind schließlich weiter dahingehend modifiziert worden, daß die Hydroxymethylgruppe noch durch eine Benzylgruppe verändert worden ist und gegebenenfalls der Sauerstoff in 6-Stellung 10 durch eine Iminogruppe ersetzt ist (vgl. EP-OS 152 965).

Gegenstand der Erfindung ist nun das 2-Amino-9-[1,3-bis-(isopropoxy)-propyl-2-oxymethyl]-purin Verbindungen der Formel 1



25 in denen R¹ OH oder SH, R² H, R³ Y-R⁴, X O oder S, Y O und R⁴ Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen darstellen, sind aus der EP-OS 145 207 bekannt und auch ihre Verwendung als Arzneimittel für die Behandlung von autoimmunen Krankheiten wie Arthritis, multipler Sklerose usw. sowie von viralen Infektionen und Krebs. Neben diesen Verbindungen werden in der genannten EP-OS 145 207 auch noch, und zwar hauptsächlich, solche beschrieben und beansprucht, die in 8-Stellung ein Bromatom oder eine NH₂- bzw. NHCOR⁶-Gruppe enthalten, wobei R⁶ einen C₁-C₄-Alkylrest, einen Arylrest oder einen Aralkylrest darstellen kann. Den Verbindungen, die in 8-Stellung Wasserstoff enthalten, werden zwar ebenfalls die obengenannten Wirkungen zugeschrieben, jedoch werden sie vor allem als Zwischenprodukte zur Herstellung der in 8-Stellung substituierten Verbindungen beschrieben und benötigt (vgl. Schema 1, Reaktionsschritte 22(2), 23-30 (2), 24(3), 25(4) und 11 (5) sowie Schema 2, Reaktionsschritte 34(2), 33(2), 36(3), 37(4) und 26(5)).

35 Pharmakologische Daten bezüglich der Wirkungsweise werden in der EP-OS 145 207 weder für die in 8-Stellung substituierten Verbindungen noch für die in 8-Stellung unsubstituierten Verbindungen angegeben.

Nach dem Schema 1 der EP-OS 145 207, Reaktionsschritt 22(2) zu 23(2), wird der Benzylrest als Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung abgespalten. Derartige Reaktionen sind mit einer Alkylgruppe, wie Isopropylgruppe nicht möglich, weil unter den dort beschriebenen Reaktionsbedingungen zwar die Benzylgruppe als Toluol abgespalten werden kann, nicht aber aliphatische Äthergruppen.

40 Gegenüber den aus der EP-OS 145 207 bekannten, in 8-Stellung substituierten und in 8-Stellung unsubstituierten Verbindungen und auch gegenüber der Verbindung der Formel Z haben die erfindungsgemäßigen Verbindungen der Vorteil der erheblich größeren Wirksamkeit. Diese bedeutet, daß bei gleicher bzw. verbesseter Toxizität wesentlich geringere Mengen der Wirkstoffe verwendet werden können.

45 Die erfindungsgemäßigen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können nach verschiedenen Methoden hergestellt werden, wobei man je nach Bedeutung des Restes R¹ verschiedene Ausgangsstoffe und geeignete Schutzgruppen wählt. Einige Ausführungsformen (A bis D) und die im folgenden angegebenen Formelbezeichnungen sind im Reaktionsschema (Figur 2) wiedergegeben, worin HMDS Hexamethyldisilazan, Pyr Pyridin und Ac Acetyl bedeutet und bei den Formeln, in denen R¹ OH, SH oder NH₂ bedeutet, auch eine Schreibweise in tautomerer Form gemäß Formeln 2', 3' und 6' (s. Figur 1) möglich wäre. In den Fällen, in denen mit Halogenverbindungen umgesetzt wird, ist das Halogen bevorzugt Chlor, wenngleich es auch ein anderes, wie Brom, sein kann.

Die als Ausgangsstoff verwendeten Purine sind bekannt und überwiegend käuflich, so z.B.: 2-Amino-6-

hydroxy-purin = Guanin, 2-Amino-6-mercaptopurin und 2-Amino-6-chlorpurin (beide in J.Med.Chem. 28 - (3), 358 (1985)), 2,6-Diamino-purin (Synthesis 11, 963 (1984), EP-OS 138 683) und 2-Amino-purin (EP-OS 108 285). Die Ausgangsstoffe der Formeln 13 und 14 sind überwiegend bekannt und nach bekannten Methoden herstellbar (siehe Beispiele 1a-d und 3a-g).

5

Verfahren A)

Wenn R¹ Hydroxy (bzw. in der tautomeren Form Oxo) (Formel 2), Amino (bzw. Imino) (Formel 6), Wasserstoff (Formel 7) oder R¹ = Z-R⁵ (Formel 21) - s. jeweils Figur 2- ist, setzt man zweckmäßig 2,6,9-Tris-(trimethylsilyl)- bzw. 2,9-Bis-(trimethylsilyl)-2-amino-purine gemäß einer der Formeln 8, 11 und 12 mit Halogen-, insbesondere Chlorverbindungen der Formel 13 um, worin R² = Acyl ist und X und R³ die angegebene Bedeutung haben, spaltet die Trimethylsilyl-Schutzgruppen ab und erhält so in 9-Position substituierte Verbindungen der Formel 1, speziell der Formeln 15, 19, 20 und 22. Dabei zeichnet sich in Formel 13 das in α -Stellung zu X stehende Halogen, insbesondere Chlor durch eine besondere Reaktivität aus. Natürlich kann man anstelle der Trimethylsilylschutzgruppe auch andere Trialkylsilylschutzgruppen verwenden, in denen der Alkylrest z.B. 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 3 C-Atome hat und geradkettig oder verzweigt ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen 15, 19 und 20 werden gegebenenfalls zu anderen Verbindungen der Formel 1, in denen R² statt Acyl Wasserstoff ist, verseift (s. Figur 2).

Verfahren B)

Wenn R¹ Hydroxy (bzw. Oxo) (Formel 9), Mercapto (bzw. Thio) (Formel 10), Amino (bzw. Imino) (Formel 6a) oder Wasserstoff (Formel 7a) - s. jeweils Figur 1 ist, setzt man entsprechende Di- bzw. Triacyl-Verbindungen der Formeln 9, 10, 6a bzw. 7a mit reaktiven Acetoxy-Verbindungen der Formel 14 um, worin R² Acyl ist und X und R³ die angegebene Bedeutung haben. Man erhält so in 9-Position substituierte Verbindungen der Formeln 16, 17, 6b und 7b. Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden gegebenenfalls zu anderen Verbindungen der Formel 1 verseift, in denen R² Wasserstoff ist.

Verfahren C)

Wenn R¹ Halogen, insbesondere Chlor ist (Formel 5), kann man C₁) diese Verbindung mit aktiven Halogenverbindungen der Formel 13 zu in 9-Position substituierten Verbindungen der Formel 18 umsetzen und diese C₂) gegebenenfalls zu anderen Verbindungen der Formel 1, in denen R² H ist, verseifen, oder C₃) vor oder nach der Verseifung zur Herstellung anderer Verbindungen der Formel 1 das Halogen austauschen, z.B. wenn

R¹ Hydroxy (bzw. Oxo) sein soll, durch saure Verseifung, z.B. mit wäßriger Salzsäure,
R¹ Mercapto (bzw. Thio) sein soll, durch Umsetzung mit Schwefelwasserstoff,
R¹ Azido sein soll, durch Umsetzung mit Alkaliaziden,
R¹ Amino (bzw. Imino) sein soll, durch Umsetzung mit Ammoniak,
R¹ Wasserstoff sein soll, durch katalytische dehalogenierende Hydrierung, z.B. mit Palladium-Kohle/Wasserstoff + Triäthylamin,
R¹ ZR⁵ sein soll, durch Umsetzung mit Alkoholen bzw. Phenolen, Mercaptanen bzw. Thiophenolen oder Aminen bzw. Anilinen,

wobei R² Acyl oder gegebenenfalls nach Verseifung Wasserstoff ist und R³ und X die angegebene Bedeutung haben.

Bevorzugt für das Verfahren C sind vielfach Verbindungen, in denen R¹ H, OH oder NH₂, R² Acyl, insbesondere Acetyl, und X O oder S sind, wobei R³ und damit auch Y und R⁴ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

Die Umsetzungen nach den Verfahren A bis C und dem weiter unten genannten Verfahren D, die Analogieverfahren darstellen, werden unter den üblichen Bedingungen durchgeführt. Bei den Verfahren A) bis C) liegen die Reaktionstemperaturen im allgemeinen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise zwischen 50 und 100 °C. Gewöhnlich arbeitet man bei Normaldruck, jedoch ist es auch möglich, bei erhöhtem oder verminderter Druck zu arbeiten, wenngleich hiermit normalerweise keine Vorteile verbunden sind. Die Lösungs- und Verteilungsmittel können natürlich sowohl in Form einheitlicher Stoffe als auch in Form von

Gemischen verwendet werden. Zu den einzelnen Verfahren wird noch folgendes ausgeführt:

Die Umsetzungen nach Verfahren A) werden zweckmäßig in einem Lösungs- oder Verteilungsmittel durchgeführt. Dafür kommen insbesondere aprotische Lösungsmittel in Frage, wie Benzol, Toluol, die verschiedenen Xyole, ferner 1,2-Dichloräthan, Chlorbenzol, 1,2-Dimethoxyäthan, Dioxan. Zum Abfangen der gebildeten Halogenwasserstoffsäure empfiehlt sich die Verwendung einer Base, wie Triäthylamin oder N-Äthylmorpholin. Die Reaktionszeiten betragen je nach Reaktionstemperatur und Reaktionspartner einige Minuten bis mehrere Stunden, meistens 12-24 Stunden.

Wegen der Feuchtigkeitsempfindlichkeit der als Ausgangsstoffe verwendeten trialkylsilyl-geschützten Purine 8, 11, 12 empfiehlt sich die Verwendung eines Schutzgases im Reaktionsgefäß, z.B. Stickstoff oder Argon. Die Abspaltung der Trialkylsilyl-Schutzgruppen kann z.B. durch Kochen der Zwischenverbindung mit einem Alkohol, wie Methanol oder Äthanol erfolgen.

Die Umsetzungen nach Verfahren B) werden zweckmäßig ebenfalls in einem Lösungs- oder Verteilungsmittel durchgeführt. Dafür kommen insbesondere Sulfone als aprotische Lösungsmittel in Frage, wie Sulfolan (Tetramethylensulfon) oder Dipropylsulfon. Bei dieser Umsetzung empfiehlt sich die Verwendung eines sauren Katalysators, wie Methan-, Äthan-, Benzol- oder Toluol-sulfonsäure. Die Reaktionszeiten betragen je nach Reaktionstemperatur und Reaktionspartner meist mehrere Stunden bis zu einigen Tagen.

Die Umsetzungen nach Verfahren C₁ werden ebenfalls zweckmäßig in einem Lösungs- oder Verteilungsmittel durchgeführt. Dafür kommen insbesondere polare, aprotische Lösungsmittel in Frage, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetramethylharnstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylsulfoxid. Zum Abfangen der gebildeten Halogenwasserstoffsäure empfiehlt sich die Verwendung einer Base, z.B. der weiter unten bei der Verseifung genannten, wie Triäthylamin, N-Äthylmorpholin oder Alkalicarbonate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat. Die Reaktionszeiten betragen je nach Reaktionstemperatur und Reaktionspartner mehrere Minuten bis mehrere Stunden.

Der Halogenaustausch nach Verfahren C₂ wird z.B. auf folgende Weise durchgeführt:

C_{2a}) Wenn R¹ Hydroxy (bzw. Oxo) ist, kann die Verseifung der Verbindung 18, z.B. mit 1-molarer wässriger Salzsäure, durch 2-3-stündiges Kochen unter Rückfluß zur Verbindung 15 erfolgen; derartige Reaktionsbedingungen sind, ebenso wie die für das Verfahren C₁), eingehend in der Internationalen Anmeldung PCT/SE83/00254 beschrieben.

C_{2b}) Wenn R¹ Mercapto (bzw. Thio) ist, kann die Umsetzung der Verbindung 18 mit Schwefelwasserstoffgas in Gegenwart einer Base, wie Triäthylamin oder Pyridin, die gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, oder in einem Alkohol wie Methanol, Äthanol, einem der Propanole oder Butanole, Äthylenglykolmonomethyläther oder -äthyläther, z.B. bei 20-60 °C, zur Verbindung 17, erfolgen.

C_{2c}) Wenn R¹ Azido ist, kann die Umsetzung mit Alkaliiaziden in polaren, eventuell auch in unpolaren, gegenüber den Reaktionsteilnehmern inerten Lösungsmitteln wie Dimethylform- bzw. -acetamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril und Tetramethylharnstoff unter üblichen Bedingungen, z. B. zwischen 20 und 120, vorzugsweise zwischen 60 und 90 °C erfolgen.

C_{2d}) Wenn R¹ Amino (bzw. Imino) ist, kann die Umsetzung der Verbindung 18 z.B. mit Ammoniak (flüssig oder in alkoholischer Lösung), gegebenenfalls unter Verwendung eines gegenüber den Reaktionsteilnehmern inerten Lösungsmittels, wie Äthanol, im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 20 und 120 °C, vorzugsweise 50-100 °C erfolgen, z.B. innerhalb von 12 Stunden.

C_{2e}) Wenn R¹ Wasserstoff ist, kann die dehalogenierende Hydrierung der Verbindung 18 vorteilhaft mit Palladium-Kohle/Wasserstoff unter atmosphärischem Druck in Gegenwart einer hierfür geeigneten Base, wie Triäthylamin, unter üblichen Bedingungen, z.B. in 12 Stunden bei Raumtemperatur, zur Verbindung 20 durchgeführt werden.

C_{2f}) Wenn R¹ Z-R⁵, Z Sauerstoff, Schwefel oder NH und R⁵ die angegebene Bedeutung haben, kann die Umsetzung der Verbindung 18 mit entsprechenden Hydroxy-, Mercapto- oder Aminoverbindungen erfolgen. Die Hydroxy- oder Mercaptoverbindungen werden in Form ihrer Alkalisalze, die Aminoverbindungen in Gegenwart einer anorganischen oder vorzugweise organischen Base, wie Triäthylamin oder Pyridin, zur Umsetzung gebracht. Als Lösungsmittel kann bei den Hydroxyverbindungen eingesetzter Alkohol im Überschuß, bei Aminoverbindungen z.B. die Hilfsbase Pyridin verwendet werden. Im allgemeinen verwendet man als Lösungsmittel Alkohole, wie Propanole und Butanole, Alkylenglykole oder ihre Mono- bzw. Dialkyläther. Die Temperaturen liegen im allgemeinen zwischen 25 und 130 °C, vorzugsweise zwischen 80 und 100 °C. Die Reaktionszeiten liegen je nach Temperatur und Reaktionsteilnehmer meistens zwischen 6 und 24 Stunden. Durch analoge Umsetzung der Verbindung 3 bzw. 5 mit entsprechenden Hydroxy-, Mercapto- oder Aminoverbindungen und weitere Umsetzung mit Verbindung 13 bzw. 1 nach Verfahren A) lassen sich Verbindungen mit R¹ = Z-R⁵ (Verbindung 21 bzw. 22) herstellen, wie in Figur 2 dargestellt.

Verfahren D)

Soweit nach einem der Verfahren A bis C erfindungsgemäße Verbindungen wie 15 bis 20, 6b und 7b erhalten werden, können diese, z.B. durch Einwirkung von Basen, wie Ammoniak, Alkylaminen, wie Methyl- oder Äthylamin, den verschiedenen Propyl- oder Butylaminen, oder Alkalihydroxyden oder -carbonaten, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat in wässriger oder alkoholischer (Methanol, Äthanol) Lösung, im allgemeinen bei Temperaturen von 0-100 °C, vorzugsweise bei 20-50 °C verseift werden.

Die meisten Verbindungen der Formeln 15 bis 19 fallen nach Verfahren A bis D als Gemisch von Purin-7- und -9-Isomeren in wechselnden Mengenverhältnissen an, die gegebenenfalls durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden können. Im allgemeinen wird die Isomerentrennung mittels Säulenchromatographie z.B. über Kieselgel durchgeführt. Die Charakterisierung der Isomeren und ihre Prozentgehaltbestimmung erfolgt z.B. durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) unter Verwendung von ^(R)Li-Chrosorb Si 60/5 µm der Firma Merck, Darmstadt, Deutschland.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen, soweit nicht Y Sauerstoff und R² mit R⁴ identisch ist, ein optisch aktives (chirales) Zentrum am Kohlenstoff-2-atom in der Ätherseitenkette. Die Verbindungen liegen als Racemate (DL-Form) vor. Eine Herstellung bzw. Isolierung der optisch aktiven Antipoden (Enantiomeren) ist möglich.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 besitzen wertvolle pharmazeutische Eigenschaften. Sie sind *in vitro* und *in vivo* gegen verschiedene Viren wirksam und eignen sich daher zur Bekämpfung verschiedener, durch DNS-Viren verursachter Krankheiten, wie Herpes, z. B. Typus simplex 1 und 2, Cytomegalie und RNS-Viren, z. B. Retroviren, sowie Autoimmunkrankheiten und zur Behandlung von Krebs. Arzneimittel, die sie enthalten, können enteral (oral), parenteral (intravenös), rektal oder lokal (topisch) angewendet werden. Sie können in Form von Lösungen, Pulvern (Tabletten, Kapseln einschließlich Mikrokapseln), Salben (Cremes oder Gel) oder Suppositorien verabreicht werden. Als Hilfsstoffe für derartige Formulierungen kommen die pharmazeutisch üblichen flüssigen oder festen Füllstoffe und Streckmittel, Lösemittel, Emulgatoren, Gleitstoffe, Geschmackskorrigentien, Farbstoffe und/oder Puffersubstanzen in Frage. Als zweckmäßige Dosierung werden 0,1-10, vorzugsweise 0,2-8 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Sie werden zweckmäßig in Dosierungseinheiten verabreicht, die mindestens die wirksame Tagesmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen, z.B. 30-300, vorzugsweise 50-250 mg enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Antivirusmitteln und Immunstimulanten, wie Interferonen verabreicht werden.

Die Wirkung erfindungsgemäßer Verbindungen wurde wie folgt geprüft.

35

A. In vitro-Versuche:

40

Zellkulturen, z.B. Hela- und Vero-Zellen, wurden in Mikrotiterplatten eingesät und mit Viren, z.B. Herpes simplex 1 infiziert. 2 Stunden nach der Infektion wurden die zu prüfenden Verbindungen den infizierten Zellkulturen in verschiedenen Verdünnungen zugegeben. 48-72 Stunden nach der Infektion wurde der Therapieerfolg anhand des cytopathogenen Effektes mikroskopisch und nach Neutralrotaufnahmen photometrisch bestimmt.

45

B. In vivo-Versuche:

50

NMRI-Mäuse, spezifisch pathogenfrei, im Gewicht von etwa 15 g wurden intraperitoneal mit Herpes simplex Typ 1 infiziert und anschließend mit den beschriebenen Verbindungen intraperitoneal therapiert. Als Vergleich diente stets Acyclovir (ACV). Die Behandlung erfolgte zweimal täglich über 5 Tage, beginnend nach der Infektion. Der Behandlungserfolg wurde anhand des Krankheitsverlaufes und der Überlebensrate gegenüber den unbehandelten Infektionskontrollen bestimmt. Letztere erhielten anstelle der zu prüfenden Verbindungen eine wasserlösliche Methylhydroxyäthylcellulose (Viskosität 300 Pa*s in 2 %iger Lösung) (^(R)Tylose MH 300 P) appliziert.

Die chemotherapeutische Wirkung erfindungsgemäßer Verbindungen ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

55

Beispiele

1) Erfindungsgemäße Produkte:

1a) 9-(1-Chlormethyl-2-acetoxyäthoxymethyl)-guanin (Verbindung 6)

5 36,73 g (0,1 Mol) 2,6,9-Tris-(trimethylsilyl)-guanin, Rohprodukt (hergestellt nach US-Patent 4.287.188), werden in 100 ml Toluol gelöst, 20 ml Triäthylamin zugegeben und 22,0 g (0,1 Mol) + 10 % Überschuß 1-Chlor-2-chlormethoxy-3-acetoxy-propan, gelöst in etwas Toluol, bei Raumtemperatur unter Röhren und unter Stickstoff-Schutzgas zugetropft. Die Reaktionsmischung wird sodann 20 Stunden unter Röhren und 10 unter Stickstoff auf 90 °C erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel Toluol abgedampft, der Rückstand in 500 ml Methanol gelöst und 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird nach Kohlezusatz warm abgesaugt, eingedampft und der Rückstand zweimal aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 16 g = 50 % d. Theorie; weiße Kristalle; Fp. 166 °C.

15 1b) 9-(2-Chlormethyl-2-hydroxyäthoxymethyl)-guanin (Verbindung 2)

20 31,55 g (0,1 Mol) der nach 1a erhaltenen Verbindung werden in eine Lösung von 500 ml flüssigem Ammoniak in 500 ml Methanol eingetragen. Die Lösung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, nach Zusatz von etwas Aktivkohle abgesaugt, eingedampft und der Rückstand zweimal aus wenig Wasser umkristallisiert. Man erhält 19 g = 70 % d. Theorie; weiße Kristalle; Fp. 178 °C.

25 Ausgangsstoffe

1c) 1-Chlor-2-chlormethoxy-3-acetoxy-propan

30 15,25 g (0,1 Mol) 1-Chlor-2-hydroxy-3-acetoxy-propan werden in 70 ml Methylenechlorid gelöst, 3 g (0,1 Mol) Paraformaldehyd zugegeben und unter Röhren und Eis/Wasser-Kühlung bei ca. 5 °C 2 Stunden lang Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach Zugabe von 10 g Magnesiumsulfat (wasserfrei) als wasserbindendem Mittel wird nochmals 4 Stunden bei 5 °C Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Sodann wird das Magnesiumsulfat abgesaugt und das Lösungsmittel bei möglichst niedriger Temperatur abgedampft. Der flüssige Rückstand wird direkt weiter umgesetzt. Man erhält 17 g = 85 % d. Theorie; Flüssigkeit; zersetzt bei der Destillation.

35

1d) 1-Chlor-2-hydroxy-3-acetoxy-propan

40 Die als Ausgangsstoff verwendete Verbindung wurde nach Liebig's Annalen 402, 137 (1914) durch Umsetzung von Epichlorhydrin mit Eisessig in Gegenwart von Eisen-(III)-chlorid bei Raumtemperatur dargestellt. Flüssigkeit; Kp. 17 mm 118 °C.

45

2) Erfindungsgemäße Produkte

2a) 9-(1-Azidomethyl-2-acetoxyäthoxymethyl)-guanin (Verbindung 9)

50 36,73 g (0,1 Mol) 2,6,9-Tris-(trimethylsilyl)-guanin, Rohprodukt werden in 100 ml Toluol gelöst, 20 ml Triäthylamin zugegeben und 22,8 (0,1 Mol + 10 % Überschuß) 1-Azido-2-chlormethoxy-3-acetoxypropan, gelöst in etwas Toluol, zunächst bei Raumtemperatur, unter Röhren und unter Stickstoff-Schutzgas zugetropft. Die Reaktionsmischung wird sodann 20 Stunden unter Röhren und unter Stickstoff auf 80 °C erhitzt. Danach wird das Toluol abgedampft, der Rückstand in 500 ml Methanol gelöst und 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird nach Kohlezusatz warm abgesaugt, eingedampft, der Rückstand in einer 55 Mischung von Methylenechlorid/Methanol 5:1 (Volumenverhältnis) gelöst und über eine Chromatographie-Säule, beladen mit Kieselgel (Grace Matrix L C 60 A) gereinigt. Das Eluat wird eingedampft, der Rückstand mit Äthanol angerührt, abgesaugt und mit wenig Äthanol und Äther gewaschen. Man erhält 13,7 g = 38 % der Theorie; weiße Kristalle, Fp. 198 °C.

2b) 9-(1-Aminomethyl-2-acetoxyäthoxymethyl)-guanin (Verbindung 10)

Die nach 2a) erhaltene Verbindung wird katalytisch mit Raney-Nickel/Wasserstoff in Äthylenglykolmonomethyläther bei 40 °C reduziert. Weiße Kristalle; Fp. 144 °C.

5

Ausgangsstoffe

10 2c) 1-Azido-2-chlormethoxy-3-acetoxy-propan

15,9 g (0,1 Mol) 1-Azido-2-hydroxy-3-acetoxy-propan werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst, 3 g (0,1 Mol) Paraformaldehyd zugegeben und unter Röhren und Eis/Wasser-Kühlung bei 0-5 °C 2 Stunden lang Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach Zugabe von 10 g Natriumsulfat (wasserfrei) wird weitere 4 Stunden bei 5 °C Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Sodann wird vom Natriumsulfat abgesaugt und das Lösungsmittel bei möglichst niedriger Temperatur abgedampft. Der flüssige Rückstand wird direkt weiter umgesetzt. Man erhält 1-Azido-2-chlormethoxy-3-acetoxy-propan. Dieses wird als Rohprodukt für die Herstellung der Verbindung 9 gemäß Beispiel 2a verwendet.

20

2d) 1-Azido-2-hydroxy-3-acetoxy-propan

13,55 g (0,1 Mol) 1-Azido-2-hydroxy-3-chlorpropan werden mit 10,7 g (0,1 Mol + 10 % Überschuß), Kaliumacetat wasserfrei, versetzt und 1 Stunde unter Röhren auf 150 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird auf 25 200 ml Eis/Wasser gegossen und 3 Mal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand unter Vakuum der Wasserstrahlpumpe destilliert. Man erhält die Verbindung als gelbliches Öl; Kp₁ 80 °C.

30 2e) 1-Azido-2-hydroxy-3-chlor-propan

Diese Verbindung wurde nach J.Org.Chem. 21, 373 (1956) durch Umsetzung von 12,0 g (0,13 Mol) Epichlorhydrin mit 11,7 g (0,18 Mol) Natriumazid in Gegenwart von 17,9 g (0,08 Mol) Magnesiumperchlorat in Wasser bei 0 bis 5 °C hergestellt. Die Verbindung ist eine farblose Flüssigkeit vom Kp₁ 62 °C.

35

Erfindungsgemäße Produkte

40 3a) 9-(1-Isopropoxymethyl-2-acetoxyäthoxymethyl)-guanin (Verbindung 20)

36,73 g (0,1 Mol) 2,6,9-Tris-(trimethylsilyl)-guanin, Rohprodukt (hergestellt nach US-Patent 4.287.188), werden in 100 ml Toluol gelöst, 20 ml Triäthylamin zugegeben und 24,6 g (0,1 Mol + 10 % Überschuß) 1-isopropoxy-2-chlormethoxy-3-acetoxy-propan, gelöst in etwa Toluol, bei Raumtemperatur unter Röhren und unter Stickstoff-Schutzgas zugetropft. Die Reaktionsmischung wird zunächst, wie im Beispiel 2 beschrieben, behandelt und eingedampft. Der eingedampfte Rückstand enthält je nach Ansatz die 7- und 9-Isomeren in wechselnden Mengenverhältnissen. Die Schmelzpunkte schwanken daher zwischen 209 und 225 °C. Eine Trennung dieser Isomeren ist über eine Büchi-Chromatographiesäule, gefüllt mit Grace-Kieselgel (R) Matrix LC 60A und der Laufmittelmischung Methylenchlorid/Cyclohexan/Methanol/Eisessig (Volumenverhältnis 50 100:20:10:1) möglich. Nach Eindampfen des Eluats wird der Rückstand mit Wasser angerührt, abgesaugt und mit Wasser und wenig kalten Äthanol gewaschen und getrocknet. Aus einem Rückstand vom Fp. 212 °C erhält man so 9 g = (26 % d. Theorie), weiße Kristalle vom Fp. 232 °C (95 % 9-Isomeres nach HPLC-Analyse über Merck Li-Chrosorb Si 60/5 µm).

55

3b) 9-(1-Isopropoxymethyl-2-hydroxyäthoxymethyl)-guanin (Verbindung 14)

33,9 g (0,1 Mol) 9-(1-Isopropoxymethyl-2-acetoxyäthoxymethyl)-guanin werden in eine Lösung von 500

ml flüssigem Ammoniak in 500 ml Methanol eingetragen. Die Lösung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, nach Zusatz von etwas Aktivkohle abgesaugt, eingedampft und der Rückstand 2 mal aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 17 g = 57 % der Theorie; weiße Kristalle, Fp. 191 °C.

Dieselbe Verbindung 14 kann auch nach Verfahren B wie folge hergestellt werden. Dazu werden 23,5 g (0,1 Mol) 2,9-Diacetyl-guanin zusammen mit 27,3 g (0,1 Mol + 10 % Überschuß) 1-Isopropoxy-2-acetoxy-methoxy-3-acetoxypropan und 0,2 g 4-Toluolsulfonsäure in 60 ml wasserfreiem Sulfolan 60 Stunden unter Röhren auf 95 °C erhitzt. Die erkaltete Reaktionsmischung wird mit 500 ml Toluol verdünnt, filtriert und über Kieselgel chromatographiert. Die Elution erfolgt mit einer Mischung von Methylenechlorid/Methanol (Volumenverhältnis 10:1). Das Eluat wird eingedampft, der Rückstand (2-Acetyl-7(9)-(1-Isopropoxymethyl-2-acetoxy-äthoxymethyl)-guanin-Isomerengemisch) wird in eine Lösung von 500 ml flüssigem Ammoniak in 500 ml Methanol eingetragen und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von etwas Aktivkohle wird abgesaugt, eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 9 g = 37 % d. Theorie, weiße Kristalle, Fp. 190 °C.

15

Ausgangsstoffe

3c) 1-Isopropoxy-2-chlormethoxy-3-acetoxy-propan

20

17,6 g (0,1 Mol) 1-Isopropoxy-2-hydroxy-3-acetoxy-propan werden mit Formaldehyd und Chlorwasserstoffgas analog Beispiel 2c) umgesetzt. Man erhält 20 g der Verbindung als Flüssigkeit (90 % der Theorie); zersetzt bei der Destillation.

25

3d) 1-Isopropoxy-2-hydroxy-3-acetoxy-propan

30

15,25 g (0,1 Mol) 1-Isopropoxy-2-hydroxy-3-chlor-propan werden mit wasserfreiem Kaliumacetat analog Beispiel 2d) umgesetzt. Man erhält 15 g = 85 % der Theorie; Flüssigkeit; Kp₂₂ 128 °C.

35

3e) 1-Isopropoxy-2-hydroxy-3-chlor-propan

Die als Ausgangsstoff verwendete Verbindung wurde nach J.Org.Chem. 12, 831 (1947) durch Umsetzung von Epichlorhydrin mit Isopropanol in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure bei Raumtemperatur dargestellt. Flüssigkeit; Kp₂₂ 89 °C.

40

Diese Verbindung wurde analog Bull.Chem. Soc.Jap. 37 (9), 1389 durch Umsetzung von Guanin mit Acetanhydrid in Gegenwart von etwas konz. Schwefelsäure (30 Minuten Rückfluß) hergestellt. Fp. 265 °C.

45

3g) 1-Isopropoxy-2-acetoxymethoxy-3-acetoxy-propan

50

Diese Verbindung wurde durch Umsetzung von 1-Isopropoxy-2-chlormethoxy-3-acetoxy-propan (3c) mit überschüssigem Kaliumacetat in Aceton (12 Stunden bei Raumtemperatur) analog J.Med.Chem. 26, 759 (1983) hergestellt und als Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Erfindungsgemäße Produkte

4a) 2-Amino-6-isopropoxy-9-(1-isopropoxymethyl-2-acetoxyäthoxymethyl)-purin (Verbindung 44)

19,3 g (0,1 Mol) 2-Amino-6-isopropoxy-purin und 13,2 g (0,1 Mol) Ammoniumsulfat werden in 200 ml Hexamethyldisilazan unter Stickstoff eingetragen und 4 Stunden auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird das

Überschüssige Hexamethyldisilazan unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der feste Rückstand (6-Isopropyl-2,9-bis-(trimethylsilyl)-guanin) in 100 ml Toluol gelöst, 20 ml Triäthylamin zu gegeben und unter Rühren und unter Stickstoff 24,6 g (0,1 Mol + 10 % Überschuß) 1-Isopropoxy-2-chlormethoxy-3-acetoxypropan, gelöst in etwas Toluol, bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wird sodann 12 Stunden unter Rühren und Stickstoff auf 90 °C erhitzt. Danach wird das Toluol abgedampft, der Rückstand in 200 ml Methanol gelöst und 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol wird abgedampft, der Rückstand in Methylenechlorid/Methanol (Volumenverhältnis 40:1) gelöst und über eine Chromatographiesäule, beladen mit Kieselgel (Fa. Grace, Matrix LC 60A gereinigt. Das Eluat wird eingedampft, der ölige Rückstand durch Anröhren mit Essigsäureäthylester/Cyclohexan (Volumenverhältnis 2:1) zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Essigsäureäthylester/Diäthyläther gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Man erhält 19 g = 50 % der Theorie; weiße Kristalle; Fp. 137 °C (98 % 9-Isomeres nach HPLC-Analyse über Merck Li-Chrosorb Si 60/5 µm).

15 Ausgangsstoffe

4b) 2-Amino-6-isopropoxy-purin

20 Diese Verbindung wurde durch Umsetzung von 2-Amino-6-chlor-purin mit Natriumisopropylat in Isopropanol (12-stündiges Kochen unter Rückfluß) analog J.Org.Chem. 25, 1573 (1960) in hohen Ausbeuten hergestellt. Fp. 206 °C.

25 Erfindungsgemäße Produkte

5a) 9-(1,3-Bis-(isopropoxy)-propyl-2-oxymethyl)-guanin (bekannt aus der EP-A-187 297) Verbindung 49

30 36,73 g (0,1 Mol) 2,6,9-Tris-(trimethylsilyl)-guanin, Rohprodukt, werden mit 24,7 g (0,1 Mol + 10 % Überschuß) 1,3-Bis-(isopropoxy)-2-chlormethoxy-propan in Gegenwart von 20 ml Triäthylamin in Toluol wie unter Beispiel 2b) umgesetzt. Danach wird das Toluol abgedampft, der Rückstand in 200 ml Methanol gelöst und 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol wird abgedampft, der Rückstand in Methylenechlorid/Methanol (Volumenverhältnis 9:1) gelöst und über Kieselgel Fa. Grace, Matrix LC 60A chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft, der kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 9,5 g = 42% der Theorie; weiße Kristalle; Fp. 222 °C (96 % 9-Isomeres nach HPLC-Analyse über Merck Li-Chrosorb Si 60/5 µm).

40 Ausgangsstoffe

5b) 1,3-Bis-(isopropoxy)-2-chlormethoxy-propan

45 17,6 g (0,1 Mol) 1,3-Bis-(isopropoxy)-2-hydroxy-propan wurden mit 3 g (0,1 Mol) Formaldehyd und Chlorwasserstoffgas bei 0 bis 5 °C hergestellt und als Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

5c) 1,3-Bis-(isopropoxy)-2-hydroxy-propan

50 11,6 g (0,1 Mol) 2,3-Epoxypropyl-isopropyläther wurde mit Isopropanol in Gegenwart von katalytischen Mengen Zinn-IV-chlorid zunächst bei Raumtemperatur und danach bei langsam auf 80 °C ansteigender Temperatur umgesetzt. Farblose Flüssigkeit; Kp 9 mm 80 °C.

55

6 ff)

Nach den unter 1 bis 5) beschriebenen Verfahren lassen sich die in der Tabelle 2 aufgeführten

EP 0 400 686 A1

Verbindungen herstellen. Diese Verbindungen sind dort außer durch ihre Schmelzpunkte durch die NMR-Spektren identifiziert. Verbindung 40 ist 2-Amino-9-(1-isopropoxymethyl-2-acetoxyäthoxymethyl)-purin, Verbindung 48 ist das 2-Amino-9-[1,3-bis-(isopropoxy)-propyl-2-oxymethyl]-purin und Verbindung 52 ist das 2-Amino-6-isopropoxy-9-[1,3-bis-(isopropoxy)-propyl-2-oxymethyl]-purin.

5

Tabelle 1

Herpes simplex Typ 1 an der NMRI-Maus					
	Präparat No.	Dosierung mg/Maus i.p.	Mittlere Überlebensrate x/10	Dosierung mg/Maus i.p.	Mittlere Überlebensrate x/10
10	6	10 x 0,6	9/10	10 x 0,2	8/10
	7	10 x 0,6	9/10	10 x 0,2	8/10
	9	10 x 0,6	9/10	10 x 0,2	9/10
	14	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	8/10
	20	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	10/10
	22	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	9/10
	24	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	8/10
	28	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	8/10
	29	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	8/10
	30	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	8/10
15	31	10 x 0,6	9/10	10 x 0,2	7/10
	39	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	8/10
	40	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	8/10
	42	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	8/10
	44	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	9/10
	48	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	9/10
	49	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	9/10
	52	10 x 0,6	10/10	10 x 0,2	9/10
	Acyclovir		9/10		8/10
	Infektionskontrollen	10 x 0,5 ml Tylose	2/10	10 x 0,5 ml Tylose®	2/10
30	Acyclovir = 9-(2-hydroxyäthoxymethyl)-guanin				
35					

40

45

50

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 2

Formel I
 $\text{No. } R^1 \quad R^2 \quad X \quad R^3$

pp. 8,2H 8,1H 8,2H 8,1H 8,3H 8,2H
 $\cdot^{\circ}\text{C} \quad \text{NH}_2 \quad \text{C}-2 \quad \text{C}-6 \quad \text{CH}-\text{C}-\text{O} \quad \text{NCH}_2-\text{X} \quad \text{CH}_2-\text{C}-\text{O} \quad \text{OC}-\text{CH}_2-\text{R}^3$

1	OH	H	O	P	180	6,45	10,6	7,8	5,3	4,15	3,7	-	4,1
2				Cl	178	6,45	10,6	7,8	5,3	4,15	3,7	-	4,1
3				Br	158	6,45	10,6	7,8	5,3	4,15	3,7	-	4,1
4				J	150	6,45	10,6	7,8	5,2	4,15	3,7	-	4,1
5	OH	Ac	O	P	171	6,45	10,6	7,8	5,4	4,15	3,6	2,0	4,1
6				Cl	166	6,45	10,6	7,8	5,4	4,15	3,7	2,0	4,1
7				Br	151	6,45	10,6	7,8	5,4	4,15	3,7	2,0	4,0
8				J	145	6,4	10,55	7,8	5,4	4,15	3,75	2,0	4,1
9				NH ₂	193	6,45	10,6	7,8	5,4	4,15	3,7	2,0	4,0
10				NH ₂	144	6,45	10,6	7,8	5,4	4,15	3,1	2,0	3,45

pp. 8,2H 8,1H 8,2H
 $\text{NCH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{HO}$

14	OH	H	O	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	196	6,45	10,6	7,8	5,3	4,15	3,5	-	4,0 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 3,35/1,02
16				$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	200	6,45	10,6	7,8	5,3	4,15	3,5	-	4,0 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 3,4/1,0

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 2, Forts.

No.	R ¹	R ²	X	R ³	Formel I		NMR δ-Werte in Dimethylsulfoxid ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, 270 MHz)								
					Rp.	8,2H	8,1H	8,2H	m,1H	m,2H	8,3H	m,2H	CH ₂ OOC		
17	OH	Ac	0	OC(CH ₃) ₃	214	6,4	10,55	7,8	5,3	4,15	3,6	1,9	4,0	OC(CH ₃) ₃	3,15
18				OC(CH ₂) ₂ CH ₃	220	6,45	10,6	7,75	5,3	4,15	3,6	1,9	4,0	OC(CH ₂) ₂ CH ₃	3,3/4,0
19				OC(CH ₂) ₂ CH ₃	216	6,45	10,6	7,8	5,3	4,15	3,6	1,9	4,0	OC(CH ₂) ₂ CH ₃	1,4/0,8
20				OC(CH ₃) ₂	232	6,45	10,6	7,7	5,35	4,15	3,55	1,9	3,9	OC(CH ₃) ₂	1,35/1,1
21				OC(CH ₂) ₃ CH ₃	213	6,45	10,6	7,8	5,3	4,15	3,6	1,9	3,9	OC(CH ₂) ₃ CH ₃	1,5/0,8
22				OC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	219	6,45	10,55	7,8	5,3	4,15	3,55	1,9	3,9	OC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	3,4/1,1
23				OC(CH ₂ CH ₃) ₂	217	6,45	10,6	7,8	5,35	4,15	3,6	2,0	4,0	OC(CH ₂ CH ₃) ₂	3,4
24.				OC(CH ₃) ₃	165	6,45	10,6	7,8	5,3	4,15	3,6	1,9	4,0	OC(CH ₃) ₃	1,1
25				OC(CH ₂) ₄ CH ₃	210	6,45	10,6	7,8	5,3	4,15	3,6	1,9	4,0	OC(CH ₂) ₄ CH ₃	1,7/0,8
26				OC(CH ₂ CH ₃) ₂	221	6,45	10,6	7,8	5,35	4,15	3,45	1,85	4,0	OC(CH ₂ CH ₃) ₂	1,2
27				OC(CH ₂ CH ₃) ₂									OC(CH ₂ CH ₃) ₂	0,8	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 2, Forts.

No.	R^1	R^2	X	R^3	$\text{NMR } \delta\text{-Werte in Dimethylsulfoxid (Me}_2\text{SO-d}_6, 270 \text{ MHz})$								
					pp. 8,2II	8,1II	8,2II	m,1II	m,2II	m,3II	m,2II	m,2II	
28	OH	Ac	O	$\text{OCH}_2\text{CH=CH}_2$	209	6,4	10,6	7,8	5,3	4,15	3,4	1,95	3,9 $\text{OCH}_2\text{CH=CH}_2$ 5,0-6,0
29				$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	186	6,5	10,65	7,8	5,35	4,15	3,4	1,95	4,0 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 4,45 C_6H_5 7,3
30				$\text{OCN}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$	180	6,45	10,6	7,7	5,35	4,15	3,55	1,85	4,0 $\text{OCN}(\text{CH}_3)$ 4,4 C_6H_5 7,3
31				OCN_2CF_3	208	6,45	10,6	7,8	5,3	4,15	3,6	1,95	3,9 OCN_2CF_3 3,2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 2, Forts.

		Formel I										Formel II									
No.	H ¹	R ²	R ³	H	R ¹	R ²	R ³	H	R ¹	R ²	R ³	H	R ¹	R ²	R ³	H	R ¹	R ²	R ³	H	
32	OH	H	0	SO(CH ₃) ₂	187	6,45	10,6	7,8	5,35	4,15	2,8	-	3,5	3,2	1,1						
33				SO(CH ₃) ₂	118	6,45	10,6	7,8	5,4	4,15	2,8	-	3,7	3,4	1,1						
34				SO ₂ CH(CH ₃) ₂	146	6,45	10,6	7,8	5,4	4,15	2,8	-	3,8	3,5	1,1						
35	OH	Ac	0	SO(CH ₃) ₂	198	6,45	10,6	7,8	5,4	4,15	3,6	1,9	4,0	3,2	1,2						
36				SO(CH ₃) ₂	127	6,45	10,6	7,8	5,4	4,3	3,7	1,9	4,2	3,4	1,2						
37				SO ₂ CH(CH ₃) ₂	157	6,45	10,6	7,8	5,4	4,3	3,7	1,9	4,3	3,5	1,2						
38	OH	H	g	OC(CH ₃) ₂	196	6,4	10,5	7,7	5,1	4,15	2,7	-	3,5	3,35	1,1						
39	OH	Ac	g	OC(CH ₃) ₂	205	6,4	10,5	7,7	5,1	4,15	3,6	1,9	3,35	3,35	1,1						
40	H	Ac	0	OC(CH ₃) ₂	89	5,53	8,72	7,88	5,13	4,3	3,5	2,05	3,72	3,4	1,08						
41	Cl	Ac	0	"	122	4,8	-	7,9	5,45	4,3	3,5	2,1	3,7	3,4	1,05						
42	M ₂	Ac	0	"	168	6,69	7,75	8,02	5,38	4,15	3,6	1,98	3,9	3,4	1,0						
43	Si	Ac	0	"	192	6,9	13,1	8,2	5,35	4,15	3,5	1,85	3,9	3,4	1,0						

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 2, Forts.

No.	R^1	R^2	R^3	Fp.	^1H -NMR δ -Werte in Dimethylsulfoxid ($\text{Me}_2\text{SO}-\text{d}_6$, 270 MHz)								
					$s, 2\text{H}$	$s, 1\text{H}$	$s, 2\text{H}$	$m, 1\text{H}$	$m, 2\text{H}$	$m, 3\text{H}$	$m, 1\text{H}$	$d^2, 6\text{H}$	
44	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	Ac	0	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	137	6,4	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	5,3	5,5	4,15	3,4	1,0	4,0
							$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	8,0					3,6
													1,0
45	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$	Ac	0	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	96	6,4		7,9	5,4	4,0	3,4	1,9	3,9
46	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$	Ac	0	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	01	5,0		7,4	7,8	5,5	4,1	3,7	2,0
47	H_3C	Ac	0	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	116	8,4		8,3	5,6	4,1	3,4	1,9	3,7
48	$\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$	0	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	01	6,5		8,7	8,2	5,6	3,8	3,3	-	3,5
49	OH											$\text{d}2(1\text{H})$	$\text{d}2(6\text{H})$
												$\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$	$\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$
													3,6
													1,0

Tabelle 2: Forts.

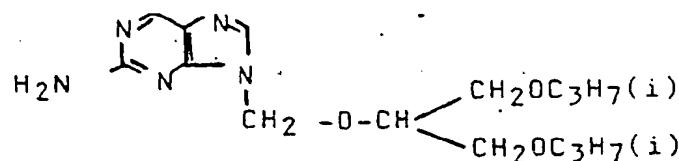
No.	R^1	R^2	R^3	Formel I				Formel II				Formel III			
				Fp.	s, 2H	s, 1H	s, 2H	m, 2H	s, 3H	m, 1H	m, 2H	m, 2H	m, 1H	m, 2H	m, 1H
50	OH	NH_2	C-2	Fp.	-CH ₂ -CH=CH ₂	O	-OCH ₂ CH=CH ₂	216	6,45	10,65	7,8	5,4	4,1	3,9/3,4	5,0-6,0
51	OH				-CH ₂ CF ₃	0	-OCH ₂ CF ₃	212	6,4	10,6	7,8	5,4	4,3	3,7	5,0-6,0
52	OH							-	6,35	-	7,95	5,6	4,1	3,8/3,4	3,35/1,0

Ansprüche

5

1. 2-Amino-9-[1,3-bis-(isopropoxy)-propyl-2-oxymethyl]-purin, eine Verbindung der Formel

10



15

2. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an der Verbindung gemäß Anspruch 1.

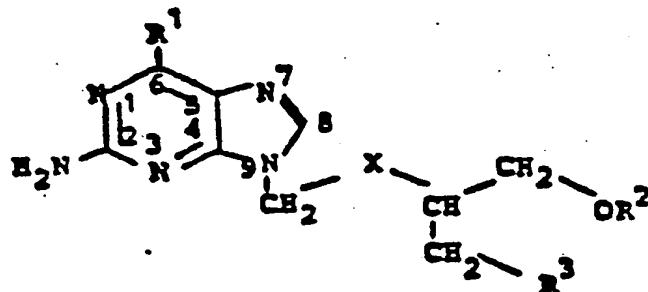
3. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von durch Viren verursachten Krankheiten.

20 Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat: AT

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

25

30



35

worin

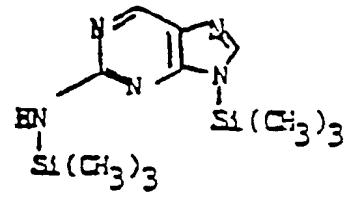
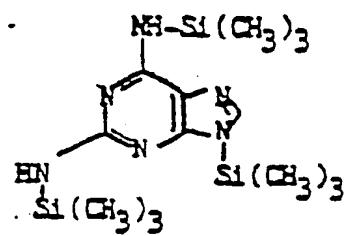
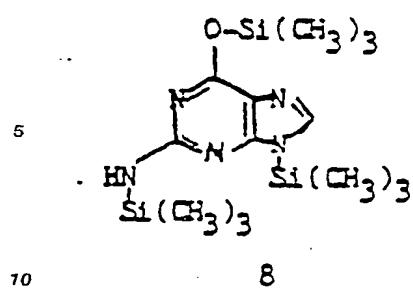
R¹ H, Halogen, OH, SH, Azido, NH₂ oder Z-R⁵ ist, wobei bedeuten Z O, S, SO, SO₂ oder NH und R⁵ einen acyclischen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 C-Atomen, welcher a) unsubstituiert ist oder b) durch wenigstens eines der Merkmale modifiziert ist, daß er eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 C-Atomen oder eine Doppelbindung enthält oder mindestens teilweise fluoriert ist, oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen oder Phenylalkyl, das direkt an Z oder über eine Alkylengruppe von 1 bis 3 C-Atomen gebunden ist, oder Phenyl, wobei der Phenylring jeweils höchstens zweifach, vorzugsweise höchstens einmal durch einen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Alkoxy und Alkylthio mit jeweils 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein kann, R² H ist oder die Bedeutung von R⁵ hat oder eine Acylgruppe COR⁶ ist, wobei R⁶ Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen, Benzyl oder Phenyl ist,

R³ Halogen, Azido, unsubstituiertes Amino oder den Rest Y-R⁴ bedeutet, wobei R⁴ dieselbe Bedeutung wie R⁵ hat und Y ebenso wie

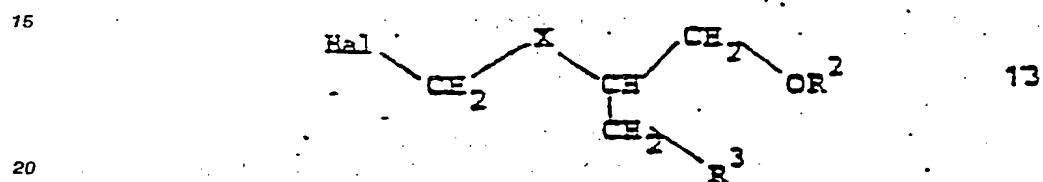
X O, S, SO oder SO₂ bedeutet und X und Y gleich oder verschieden sein können, wobei 9-(1,3-Bis-isopropoxy)-propyl-2-oxymethyl)-guanin und solche Verbindungen ausgenommen sind, in denen nebeneinander R¹ OH oder SH, R² H, R³ Y-R⁴, Y O oder S, Y O und R⁴ Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen sind bzw. in denen nebeneinander R¹ OH oder NH₂, R² Benzyl Y-R⁴ mit Y=O und R⁴= Benzyl und X O ist, dadurch gekennzeichnet, daß man unter üblichen Bedingungen

A) zur Herstellung von Verbindungen, in denen R¹ Hydroxy, Amino- oder Wasserstoff ist, 2,6,9-Tris-(trialkylsilyl)- bzw. 2,9-Bis-(trialkylsilyl)-2-amino-purine gemäß einer der Formeln 8, 11 und 12

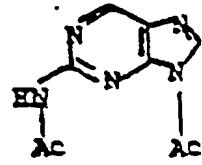
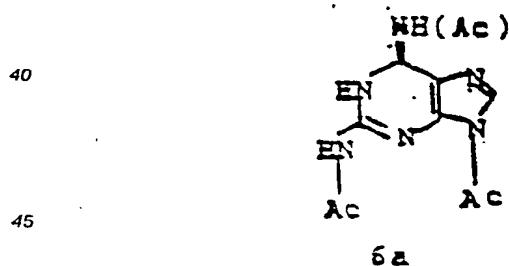
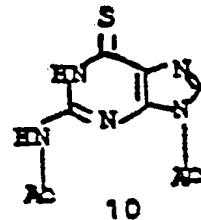
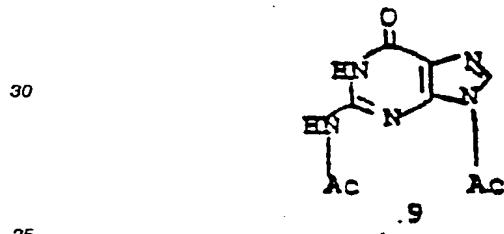
55



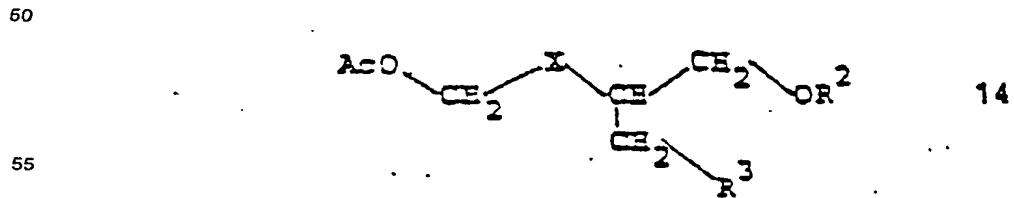
mit Halogen-, insbesondere Chlorverbindungen der Formel



umsetzt, worin R^2 = Acyl ist und X und R^3 die angegebene Bedeutung haben, und die Trialkylsilylschutzgruppen abspaltet, oder
25 B) zur Herstellung von Verbindungen, in denen R^1 Hydroxy, Mercapto, Amino oder Wasserstoff ist, entsprechende D1- bzw. Triacyl-Verbindungen der Formeln 9, 10, 6a bzw. 7a



mit reaktiven Acetoxy-Verbindungen der Formel 14

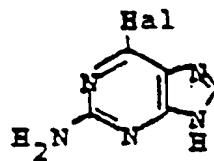


umsetzt, worin R^2 Acyl ist und X und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, oder

C) zur Herstellung von Verbindungen, in denen R¹ Halogen ist, Verbindungen der Formel 5

5

5



10 mit aktiven Halogen-Verbindungen der unter A angegebenen Formel 13 umsetzt und die so erhaltene Verbindung 18 isoliert oder durch Saure Verseifung zu Verbindungen, in denen R¹ Hydroxy ist, oder durch Umsetzung mit Schwefelwasserstoff zu Verbindungen, in denen R¹ Mercapto ist, oder durch Umsetzung mit Alkaliaziden zu Verbindungen, in denen R¹ Azido ist, oder durch Umsetzung mit Ammoniak zu Verbindungen, in denen R¹ Amino ist, oder durch katalytische dehalogenierende Hydrierung zu Verbindungen, in denen R¹ Wasserstoff ist, oder durch Umsetzung mit Alkoholen bzw. Phenolen, Mercaptanen bzw. Thiophenolen oder Aminen bzw. Anilinen zu Verbindungen, in denen R¹ ZR⁵ ist, umsetzt oder
15 D) zur Herstellung von Verbindungen, in denen R² Wasserstoff ist, eine Verbindung, die nach einem der Verfahren A bis C hergestellt ist, verseift.

wobei die Verbindung der Formel 1 das 2-Amino-9-[1,3-bis-(isopropoxy)-propyl-2-oxymethyl]-purin ist.

20 2. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Komposition, die zur Behandlung von durch Viren verursachten Krankheiten geeignet ist, dadurch gekennzeichnet, daß man als aktive Substanz die Verbindung der Formel 1 einarbeitet, die nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 hergestellt ist, in Kombination mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger derart, daß man eine für die Verabreichung geeignete Komposition erhält.

25 3. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelformulierungen zur Behandlung von durch Viren verursachten Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel 1, die nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 erhalten worden ist, mit den üblichen Träger- und Hilfsstoffen zu Arzneimitteln formuliert.

30

35

40

45

50

55

FIG.1

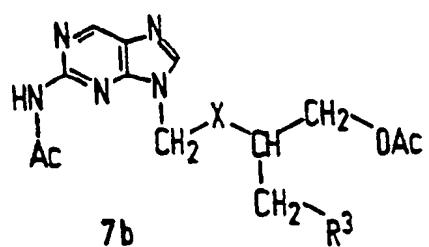
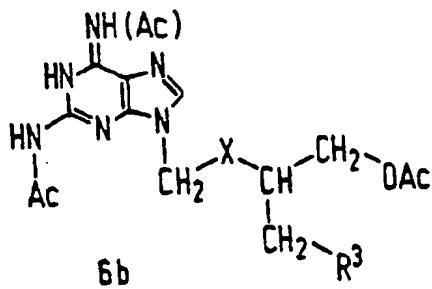
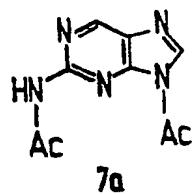
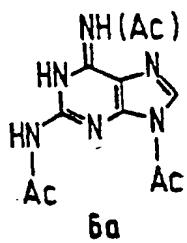
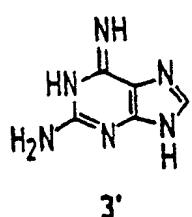
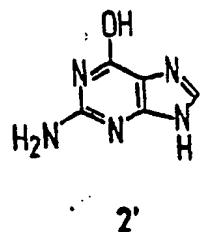
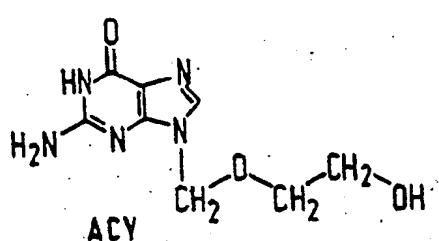


FIG. 2 / Teil 1

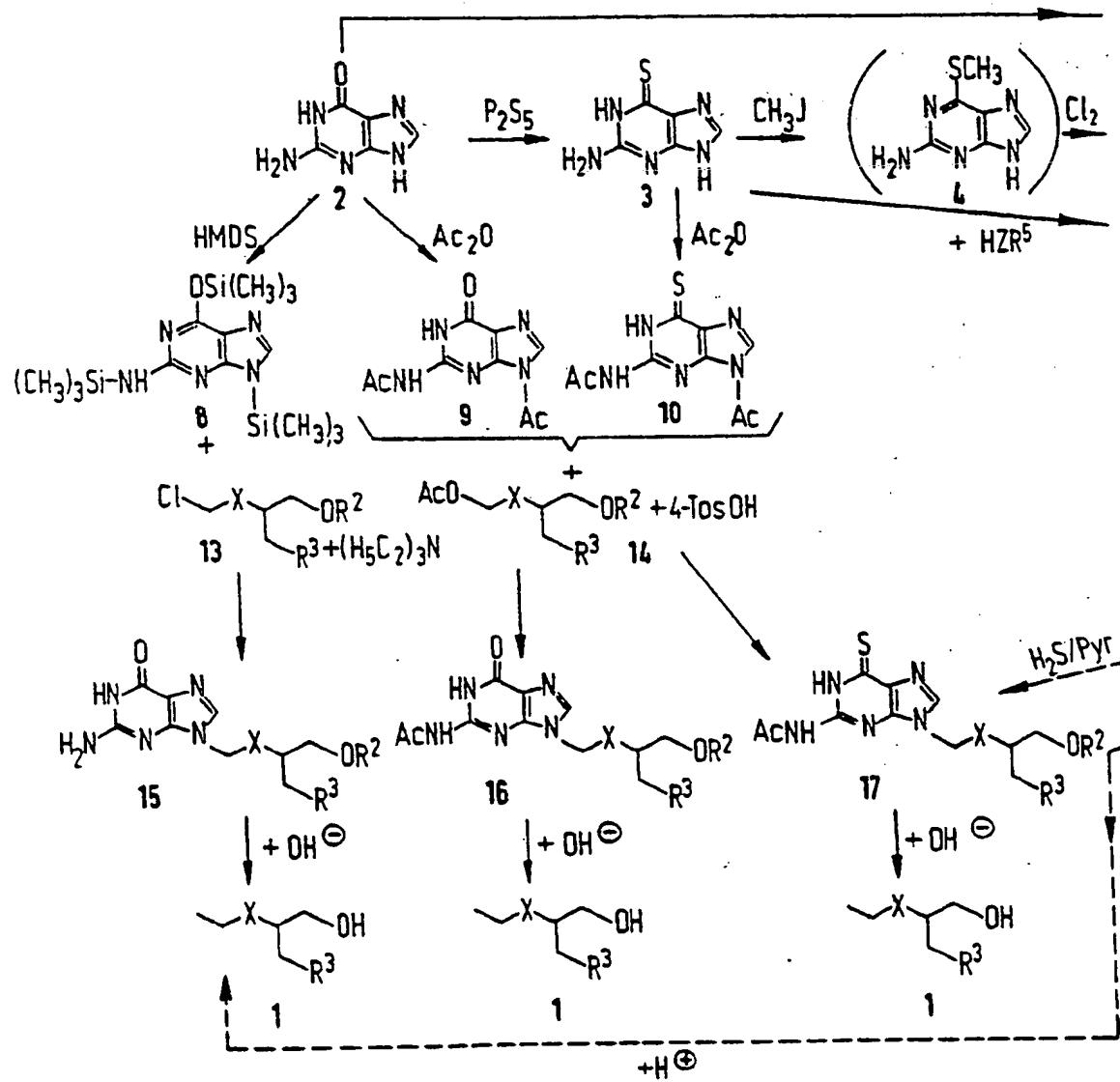
 $\text{POCl}_3/\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 

FIG.2/Teil 2

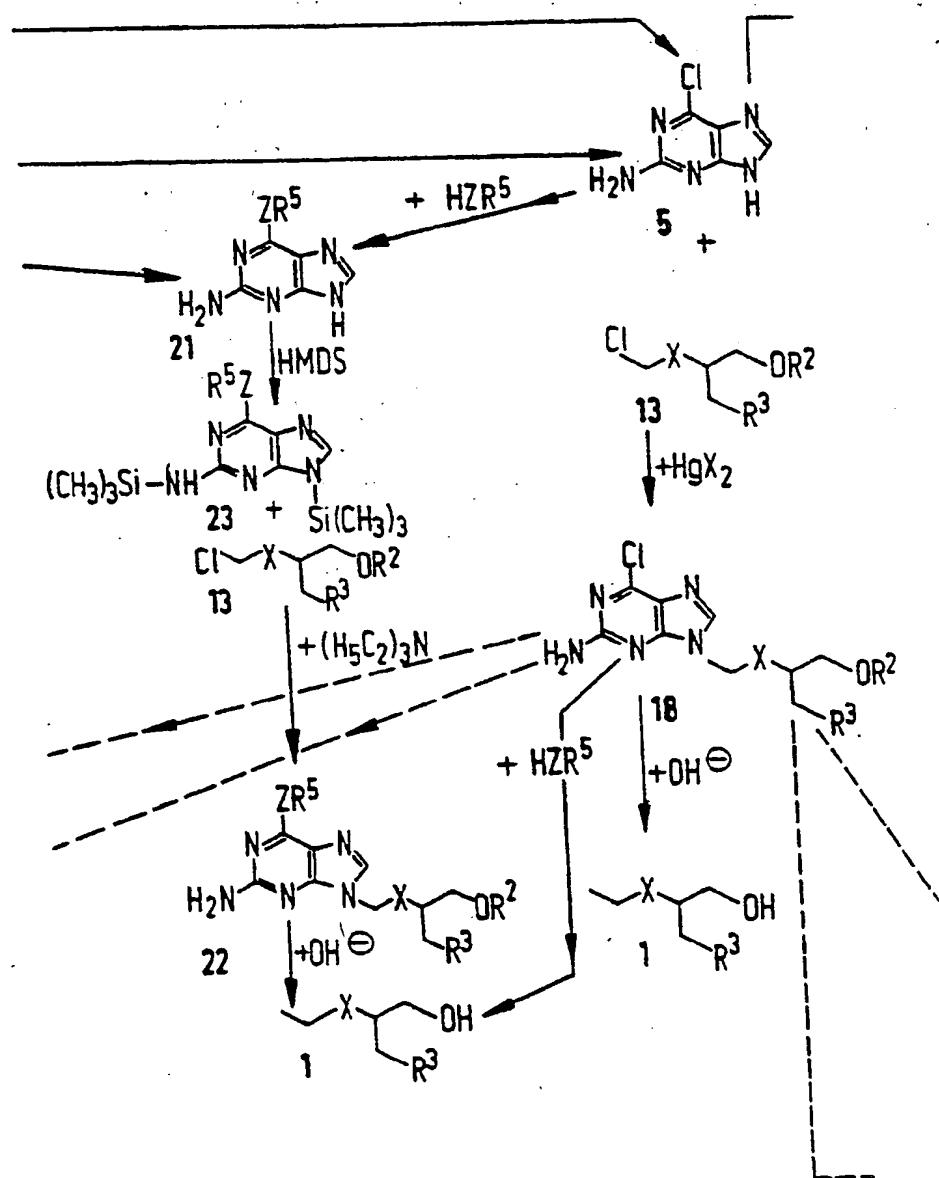
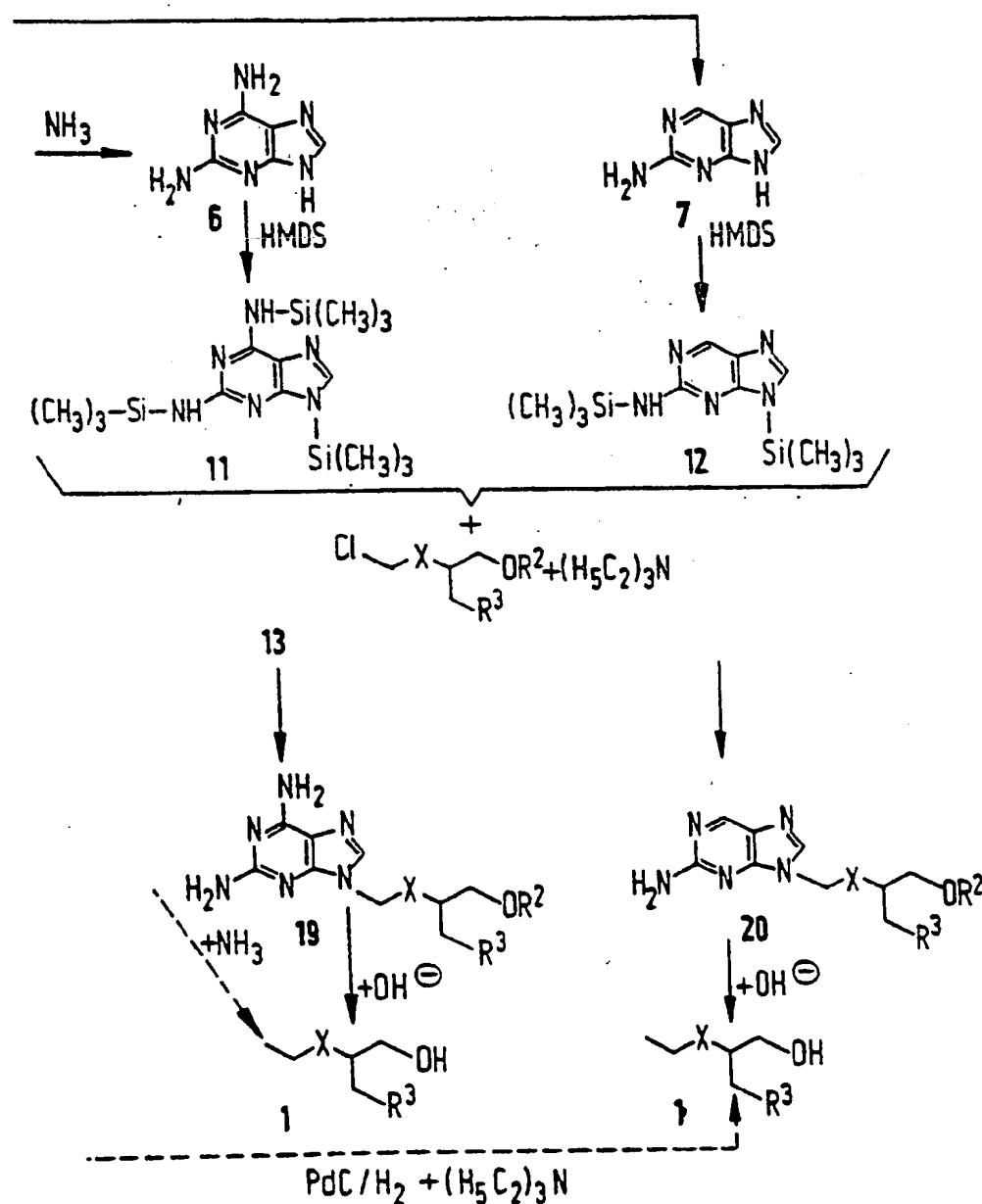


FIG. 2 / Teil 3





Europäisch s
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90113147.4

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLAFFIKATION DER ANMELDUNG (Int Cl')
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	
P, A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 110, Nr. 11, 13. März 1989, Columbus, Ohio, USA E. WINKELMANN et al. "New prodrugs of acyclic nucleo- sides with antiriral activity" Seite 18, Spalte 1, Zusammen- fassung-Nr. 87 985m & Arzneim.-Forschung 1988, 38(11), 1545-8 --	1, 3	C 07 D 473/32 A 61 K 31/52
A	<u>EP - A2 - 0 085 424</u> (SYNTEX) * Ansprüche 1,11,16 *	1-3	
D, A	<u>EP - A1 - 0 145 207</u> (WARNER-LAMBERT) * Ansprüche 1,12 *	1, 2	
A	<u>CH - A5 - 629 805</u> (WELLCOME) * Gesamt *	1-3	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int Cl')
D, A	<u>EP - A2 - 0 152 965</u> (SYNTEX) * Anspruch 1 *	1	C 07 D 473/00
D, A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Band 28, Nr. 3, März 1985 J.C. MARTIN et al. "Acyclic Analogues of 2'-Deoxynucleosides Related to 9-((1,3-Dihydroxy-2-propoxy)methyl) guanine as Potential Antiviral Agents" Seite 358-362 * Seite 358; Schemata III,IV *	1, 2	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN	Abschlußdatum der Recherche 14-09-1990	Prüfer HOFBAUER	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

-2-

EP 90113147.4

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE						
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)			
	Refund: 75 %					
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.)			
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort WIEN</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche 14-09-1990</td> <td style="width: 34%;">Prüfer HOFBAUER</td> </tr> </table>				Recherchenort WIEN	Abschlußdatum der Recherche 14-09-1990	Prüfer HOFBAUER
Recherchenort WIEN	Abschlußdatum der Recherche 14-09-1990	Prüfer HOFBAUER				
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				

